

Tabac et tuberculose: aspects épidémiologique, clinique, évolutif et physiopathologique.



Michel Underner

Pneumologue – Tabacologue

Unité de Recherche Clinique Pierre Deniker

C.H. Henri Laborit – Poitiers

mike.underner@orange.fr

Remerciements : Dr Jean Perriot (Clermont-Ferrand), Dr Gérard Peiffer (Metz)



Journée Scientifique Science'Tab 10 février 2022

Déclarations des liens d'intérêts

Docteur Michel UNDERNER

Déclare avoir eu des collaborations pour participation à des congrès ou symposium sur invitation avec Pfizer, Pierre Fabre Heath Care, Novartis Santé Familiale.

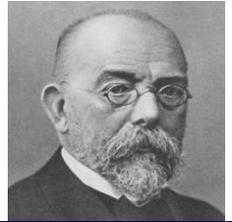
Ce travail a été réalisé en toute indépendance de l'industrie du tabac, de l'alcool, des jeux et de l'industrie de la cigarette électronique.



Journée Scientifique Science'Tab 10 février 2022

Michel Underner - Poitiers

La tuberculose maladie en France (Santé Publique France 2019 et 2020) [1]



Robert Koch

- **En 2019 : 5116 cas déclarés (DO)** (toutes formes confondues)
- **Incidence : 7,6 cas / 10⁵ habitants** (formes pulmonaires : 5,2/10⁵)
- 75 cas de TB-MDR
- Les 3 régions les plus touchées : **Guyane** (25,7/10⁵), **Mayotte** (16,4/10⁵) et **Ile-de-France** (16,4/10⁵)
- Les personnes les plus fréquemment atteintes : **personnes SDF** (222/10⁵), **incarcérées** (58/10⁵) et **nées à l'étranger** (38,5/10⁵)

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/tuberculose/donnees/#tabs>



La tuberculose maladie en France (Santé Publique France 2019 et 2020) [2]

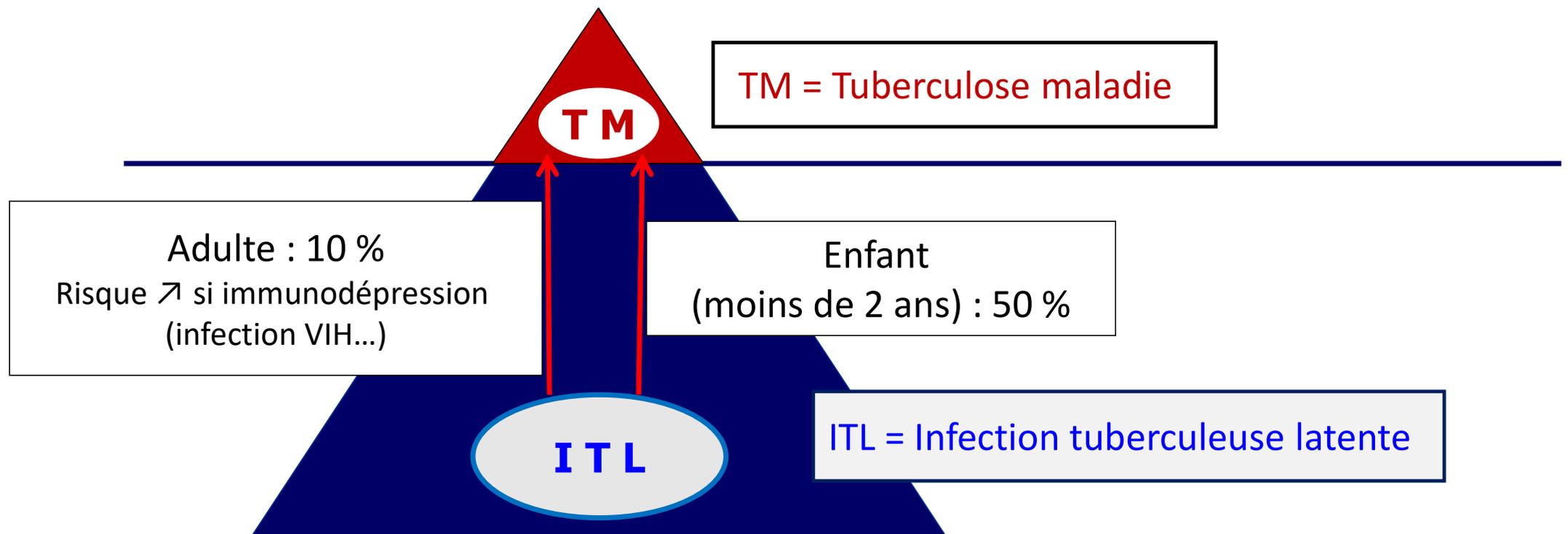
Concernant l'évolution en 2020, on observe :

- Une \searrow du nombre de DO (4606 vs. 5116 en 2019) : impact de l'épidémie de COVID-19 ?
- Une \searrow de l'incidence : 6,8 cas / 10^5 habitants [vs. 7,6 en 2019] (formes pulmonaires : 4,7/ 10^5)
- 67 cas de TB-MDR (vs. 75 en 2019)
- La région Ile-de-France concentre 38% des cas de tuberculoses déclarées.
- Les régions et personnes les plus fréquemment atteintes sont les mêmes qu'en 2019.

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/tuberculose/donnees/#tabs>



La tuberculose maladie (TM) n'est que la partie visible de l'iceberg



Tabagisme et tuberculose maladie (TM)

I - Aspects épidémiologiques

- Tabagisme **actif**
- Tabagisme **passif**

TM

TM = Tuberculose maladie



Tabagisme **actif** et TM

Ces 3 études montrent une **association positive** entre **tabagisme actif** et **TM**, dans les **formes pulmonaires isolées** ou dans les **formes mixtes** (pulmonaires et extra-pulmonaires)

Auteur	Pays	ORa (IC95%)
TM (formes pulmonaires et extra-pulmonaires)		
Méta-analyse de Bates ¹	USA	2,27 (1,90-2,71)
TB pulmonaire (TBP) isolée		
Lienhardt ²	Afrique	2,03 (1,22-3,39)
Gajalakshami ³	Inde	2,7 (2,2-3,3)

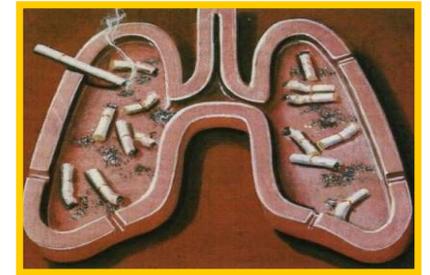
1 - Bates MN, et al. Arch Intern Med 2007; 167: 335-42. - 2 - Lienhardt C, et al. Int J Epidemiol 2005; 34: 914-23.
3 - Gajalakshami V, et al. Int J Epidemiol 2009; 38: 1018-25.



Tabagisme **actif** et TM

On note une relation dose-réponse pour :

- La consommation quotidienne de cigarettes
 - La durée du tabagisme
- Et le nombre de paquets-années (PA)



Leung CC, et al. Eur Respir J 2007; 29: 745-50.

Lin HH, et al. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 475-80.



Journée Scientifique Science'Tab 10 février 2022

Michel Underner - Poitiers



Tabagisme passif et TM chez les enfants

Ces 2 études menées en Thaïlande et en Espagne retrouvent une **association positive** entre **tabagisme passif** et **TM chez les enfants (de 0 à 14 ans)**

	Auteur	Pays	ORa (IC95%)
TM	Tipayamongkholgul ¹	Thaïlande	9,31 (3,14-27,58)
TBP	Altet ²	Espagne	5,39 (2,44-11,9)

1 - Tipayamongkholgul M, et al. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2005; 36: 145-50.
2 - Altet MN, et al. Tuber Lung Dis 1996; 77: 537-44.





Tabagisme passif et TM chez les adultes

Dans ces 3 études, l'association positive entre tabagisme passif et TM est également retrouvée **chez les adultes**

	Auteur	Pays	ORa (IC95%)
TM	Leung ¹	Hong-Kong	1,49 (1,01-2,19)
TBP	Tekkel ²	Estonie	2,31 (1,25-4,24)
	Ariyothai ³	Thaïlande	4,62 (1,68-14,98)

1 – Leung CC, et al. Arch Intern Med 2010; 170: 287-93..

2 – Tekkel M, et al. Int J Tuberc Lung Dis 2002; 6: 887-94.

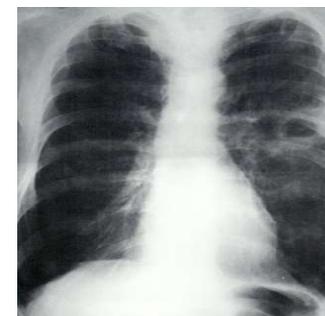
3 – Ariyothai N, et al. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2004 ; 35 : 219-27.



Tabagisme et tuberculose maladie (TM)



II - Aspects cliniques et thérapeutiques



TM

TM = Tuberculose maladie



Journée Scientifique Science'Tab 10 février 2022

Michel Underner - Poitiers

Présentation clinique de la TM chez les fumeurs



- Les formes **extra-pulmonaires isolées** sont moins fréquentes :
(OR = 0,31 ; IC95% : 0,13-0,71)
- La **TB Pulmonaire est plus sévère**

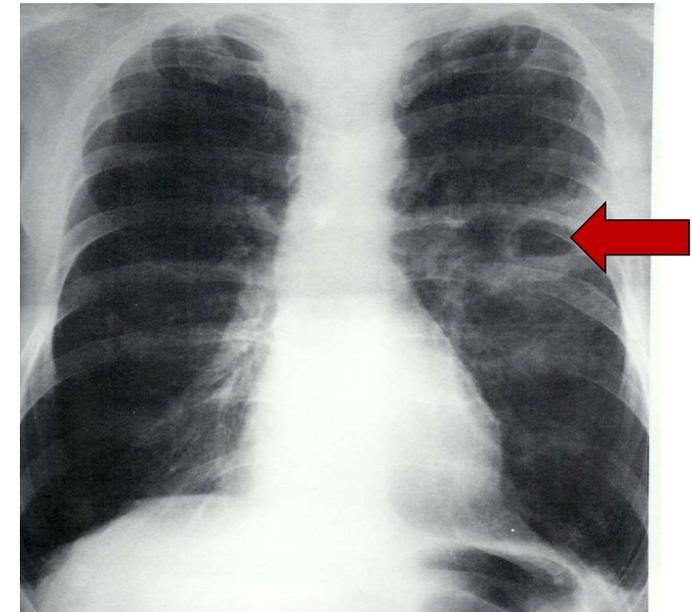
Hassmiller KM. Salud Publica Mex 2006; 48: S201-16.
Thomas A, et al. Int J Tuberc Lung Dis 2005; 9: 556-61.
Leung CC, et al. Int J Tuberc Lung Dis 2003; 7: 980-6.



Présentation clinique de la TBP chez les fumeurs (1)

On note une fréquence plus élevée :

- De la **toux et de la dyspnée**
- Des **opacités excavées et des miliaires (+/- méningites)**
- De la **positivité de l'examen microscopique (EM) et des cultures**



Leung CC, et al. Int J Tuberc Lung Dis 2003; 7: 980-6.
Chiang CY, et al. Int J Tuberc Lung Dis 2007; 11: 258-62.
Racil H, et al. Presse Med 2010; 39: e25.



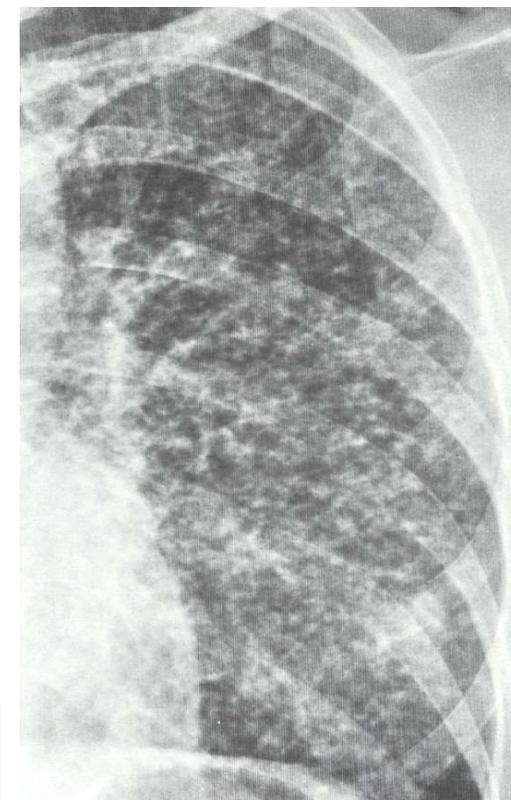
Journée Scientifique Science'Tab 10 février 2022

Michel Underner - Poitiers

Présentation clinique de la TBP chez les fumeurs (2)

- D'autre part, on constate :
 - ✓ Un **retard diagnostique** plus important
 - ✓ Des **durées d'hospitalisation** plus longues
 - ✓ Des **délais de guérison** plus longs
 - ✓ Des **séquelles cliniques (dyspnée) et radiologiques**
(opacités excavées et fibrose pulmonaire) **plus fréquentes**

Fekih L, et al. Rev Med Liege 2010; 65: 152-5.
Altet-Gómez MN, et al. Int J Tuberc Lung Dis 2005; 9: 430-6.
Racil H, et al. Presse Med 2010; 39: e25.



Miliaire
tuberculeuse

Le tabagisme retarde la négativation des cultures

- Dans cette étude rétrospective de cohorte menée au Brésil (174 cas de TBP [cultures +])
- Il était noté une association positive entre tabagisme actuel et :
 - ✓ (1) Une **retard de la négativation des cultures à la fin du 2^{ème} mois de Tt**
 - RR = 3,58 (IC95% : 1,30-9,86)
 - ✓ Et (2) une **évolution défavorable de la TBP** (avec des délais de guérison plus longs et des **taux de rechutes plus élevés**)

Cailleaux-Cezar M, et al. J Bras Pneumol 2018; 44: 99-105.



Journée Scientifique Science'Tab 10 février 2022

Michel Underner - Poitiers

Le tabagisme augmente le risque de résistance du bacille TB

- Dans cette méta-analyse chinoise incluant 33 études :
- Il était noté une association positive entre tabagisme actuel ou ancien et **augmentation du risque de :**
 - ✓ (1) **Tout type de résistance du bacille** : OR = 1,70 (IC95% : 1,30-2,23)
 - ✓ Et (2) de **multirésistance (MDR-TB*)** : OR = 1,49 (IC95% : 1,19-1,86)

MDR-TB : *Multi-drug resistant tuberculosis*
(= résistance à au moins isoniazide et rifampicine (H + R))

Wang MG, et al. Infect Drug Resist 2018; 11: 873-187.

Journée Scientifique Science'Tab 10 février 2022

Michel Underner - Poitiers



Ces 2 études montrent une **association positive entre tabagisme et rechute de tuberculose**, que le traitement soit de type DOTS ou non

	Auteur	Pays	DOTS*	ORa (IC95%)
TM	d'Arc Lyra Batista ¹	Brésil	Non	2,53 (1,23-5,12)
TBP bacillifère	Thomas ²	Inde	Oui	3,1 (1,6-6,0)

* DOTS : Directly Observed Treatment Strategy

1 – d'Arc Lyra Batista J, et al. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 841-51.

2 – Thomas A, et al. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 556-61.



Dans ces 3 études, le tabagisme est un facteur
de mauvaise observance du traitement antituberculeux
(que le traitement soit de type DOTS ou non)

Auteur	Pays	DOTS	ORa (IC95%)
Chang ¹	Hong-Kong	Oui	3,00 (1,41-6,39)
Wang ²	Taiwan	Non	2,45 (1,22-4,93)
Tachfouti ³	Maroc	Non	2,25 (1,06-4,76)

- 1 - Chang KC, et al. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8: 1492-8.
2 - Wang JY, et al. Int J Tuberc Lung Dis 2007; 11: 143-9.
3 - Tachfouti N, et al. Int J Lung Dis 2011; 15: 838-43.



Enfin, plusieurs études retrouvent une association positive entre tabagisme et **mortalité par tuberculose (TM ou TBP)**

Auteur	Pays	ORa (IC95%)
Mortalité par TM		
Méta-analyse de Bates ¹	USA	2,15 (1,38-3,35)
Pednekar et Gupta ²	Inde	2,12 (1,70-2,66)
Mortalité par TBP		
Gajalakshmi ³	Inde	4,5 (4,0-5,0)
Jiang ⁴	Chine	1,5 (1,4-1,6)

1 - Bates MN, et al. Arch Intern Med 2007; 167: 335-42.

2 - Pednekar MS, Gupta PC. Prev Med 2007; 44: 496-8.

3 - Gajalakshmi V, et al. Lancet 2003; 362: 507-15.

4 - Jiang J, et al. Int J Tuberc Lung Dis 2009; 13: 1530-5.

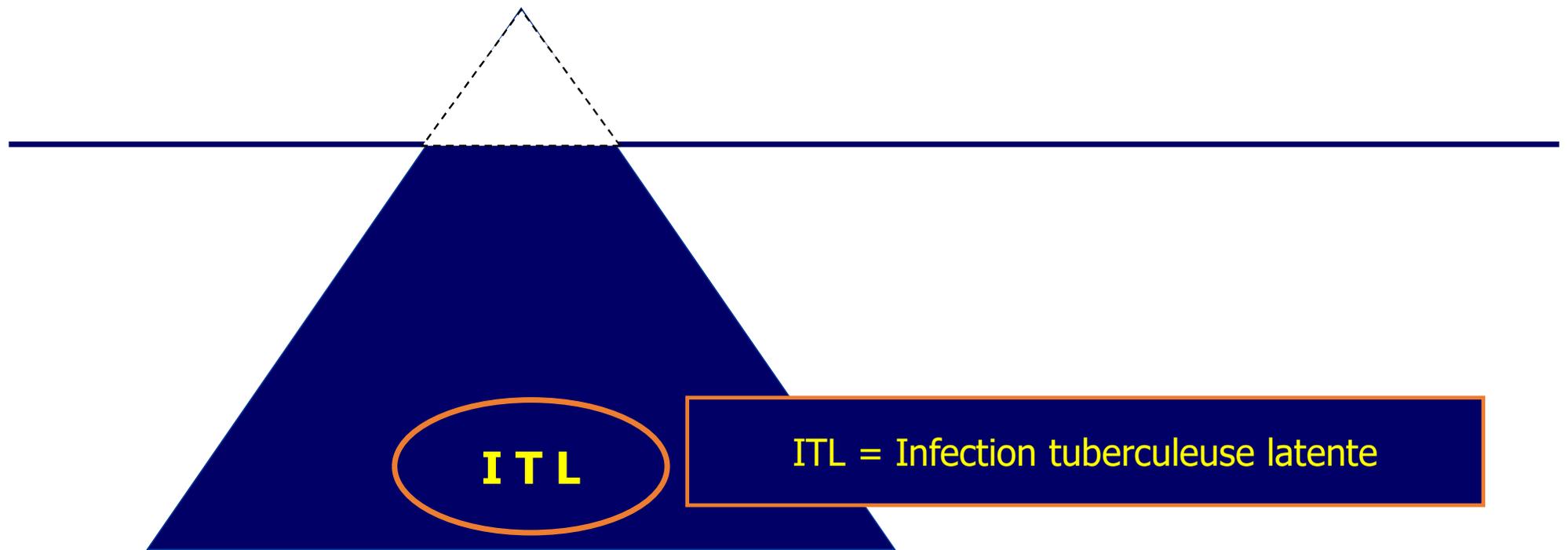


Quelles sont les limites des études sur tabac et TM ?

- La définition des cas de TB varie selon les études
- Certains pays (ex: pays émergents) ne font pas de culture et se basent sur la présence de bacilles à l'EM => risque d'inclure dans les « cas de TB » des infections à mycobactéries non tuberculeuses (MNT)
- D'autres ne disposent pas des techniques bactériologiques. La déclaration des cas de TB repose alors sur :
 - ✓ Des critères cliniques et/ou radiologiques
 - ✓ La notion de mise en Tt antituberculeux
 - ✓ L'amélioration clinique et radiologique sous l'effet du Tt



Tabagisme et infection tuberculeuse latente (ITL)





Tabagisme **actif** et ITL chez les adultes

Ces 2 méta-analyses retrouvent une **association positive**
entre **tabagisme actif** et ITL chez les adultes

Méta-analyse	Pays	Population	ORa (IC95%)
Bates	USA	Fumeurs actuels	1,73 (1,46-2,04)
Lin	Taiïwan	Fumeurs actuels	1,91 (1,36-2,67)
		Fumeurs actuels + ex-fumeurs	1,93 (1,52-2,47)

1 - Bates MN, et al. Arch Intern Med 2007; 167: 335-42.

2 - Lin HH, et al. PLoS Med 2007; 4: e20.





Tabagisme passif et ITL chez les enfants

Dans ces 2 études, une association positive entre tabagisme passif et ITL est retrouvée **chez les enfants**

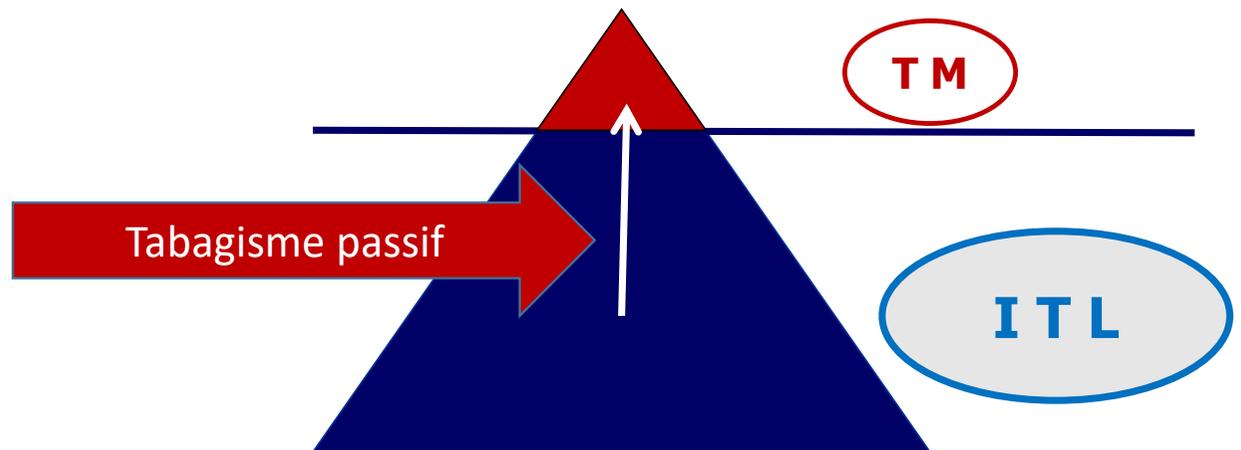
Auteur	Pays	Age	ORa (IC95%)
Singh ¹	Inde	< 5 ans	2,68 (1,52-4,71)
den Boon ²	Afrique du Sud	0 – 14 ans	4,60 (1,29-16,45)

1 - Singh M, et al. Arch Dis Child 2005; 90: 624-8.
2 - den Boon S, et al. Pediatrics 2007; 119: 734-9.



De plus, **le tabagisme passif** est un facteur de risque indépendant
de **passage de l'ITL à la TM chez les enfants**

Auteur	Age	ORa (IC95%)
Altet MN. (Espagne) [Tuber Lung Dis 1996; 77: 537-44.]	0 - 14 ans	5,39 (2,44-11,91)



Physiopathologie : le tabagisme ↗ le risque de tuberculose

- **Anomalies de la muqueuse bronchique** : ex: ↘ de la clairance muco-ciliaire, avec persistance des bactéries par ↗ de l'adhésion à la muqueuse bronchique
- **Modifications de macrophages alvéolaires** :
 - ↘ du chimiotactisme et des capacités phagocytaires
 - Accumulation de fer * => altération des capacités de défense vis-à-vis de *M. tuberculosis*
- **Modifications des lymphocytes pulmonaires**
 - ↗ du Nb des lymphocytes CD8
 - ↘ de l'activité cytotoxique des cellules NK (*natural killer*)
- **Altérations de l'activité des cellules dendritiques**, qui jouent un rôle dans l'initiation de la réponse immunitaire cellulaire.

Trosini-Désert V, Germaud P, Dautzenberg B. Rev Mal Respir 2004; 21: 539-47.
Arcavi L, Benowitz NL. Arch Int Med 2004; 164: 2206-16.
Aryanpur M, et al. Iran J Allergy Asthma Immunol 2016; 15: 174-82.
* Boelaert JR, et al. J Infect Dis 2007; 195: 1745-53.



Interventions d'aide au sevrage tabagique chez les patients tuberculeux

**L'arrêt du tabagisme est un moyen de contrôle essentiel de la tuberculose,
notamment dans les pays émergents**



Journée Scientifique Science'Tab 10 février 2022

Michel Underner - Poitiers

Bref conseil d'arrêt

- Dans l'étude de El Sony ¹ : **un bref conseil d'arrêt du tabac chez des sujets ayant une TBP améliorerait le pronostic de la maladie (↘ des échecs du Tt et de la mortalité)**
- Dans une ERC menée en Inde ² et incluant 156 fumeurs ayant une TBP bacillifère (Tt par DOTS) :
- ✓ **Le taux de sevrage tabagique était plus ↗ dans le groupe intervention que dans le groupe témoin (80,2% vs. 57,5% ; RRa = 1,56 ; IC95% : 1,24-1,93 ; p < 0,0001)**

1 - El Sony A, et al. Int J Tuberc Lung Dis 2007; 11: 150-5.

2 - Goel S, et al. Indian J Public Health 2017; 61: 47-53.



Revue systématique de Whitehouse (USA)

- Incluant 14 études, comportait soit (1) un bref conseil d'arrêt, soit (2) un soutien comportemental, soit (3) des médicaments [SN, bupropion] soit (4) une aide au sevrage par le médecin traitant
- **Toutes les méthodes augmentaient les taux de sevrage (15 à 82% selon les études)**
- A noter toutefois, une hétérogénéité des études (design, définition du tabagisme et de l'abstinence, type et durée du suivi)

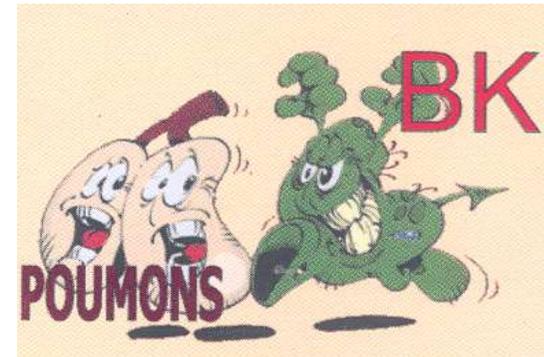
Whitehouse E, et al. Public Health Action 2018; 8: 37-49.



Conclusion : le tabagisme (actif et passif) augmente le risque :

- **De TM** (notamment des formes pulmonaires excavées et bacillifères) **chez l'adulte et l'enfant**. Le risque est dose-dépendant ; avec ↗ du risque :

- ✓ De **mauvaise observance** du Tt
- ✓ De **rechute**
- ✓ Et de **décès** par TM.



- **Risque ↗ d'ITL chez l'adulte et l'enfant.**
- **L'aide au sevrage (à chaque visite de suivi de la TB [Tt avec ou sans DOTS] est capitale chez les patients tuberculeux fumeurs.**



Merci de votre attention

Pour en savoir plus :

- Underner M, Perriot J. Tabac et tuberculose. Presse Med 2012; 41: 1171-80.
- Underner M, Perriot J, Peiffer G, et al. Tabac et tuberculose maladie Rev Mal Respir 2012 ; 29 : 978-93.
- Underner M, Perriot J, Trosini-Desert V, et al. Tabagisme et infection tuberculeuse latente. Rev Mal Respir 2012;29: 1007-16.
- Underner M, Perriot J, Peiffer G, et al. Tabagisme et observance du traitement antituberculeux. Rev Mal Respir. 2016;33:128-44.
- Perriot J, Underner M, Peiffer G. Le tabagisme et l'aide à l'arrêt du tabac des patients atteints de tuberculose. Rev Pneumol Clin. 2018;74:391-9.
- Perriot J, Underner M, Peiffer G, et al. Stratégie et modalités d'aide à l'arrêt du tabac chez les fumeurs tuberculeux. Rev Med Liege. 2020;75:100-4.



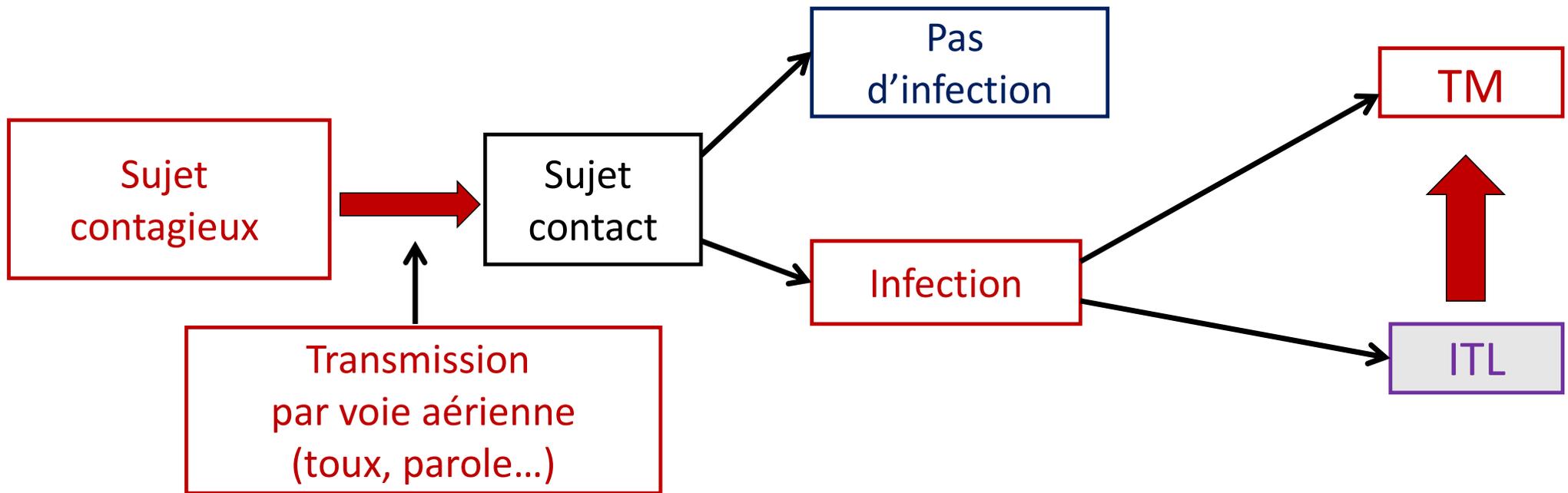
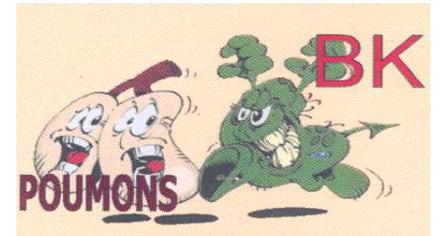
Annexes

1



Michel Underner - Poitiers

Histoire naturelle de la tuberculose

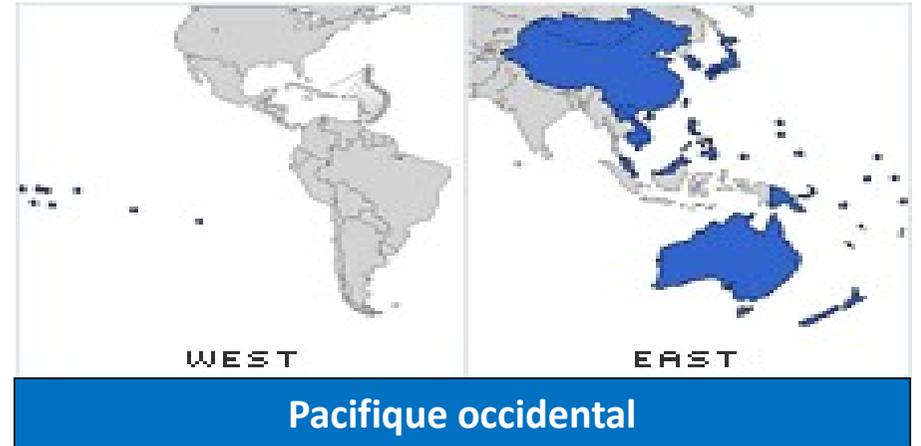


TM : Tuberculose maladie - ITL : Infection tuberculeuse latente

Michel Underner - Poitiers



Les 6 régions OMS



Incidence de la tuberculose maladie dans les 6 régions de l'OMS en 2016



Région OMS	% de cas incidents
Asie du Sud-est	45 %
Afrique	25 %
Pacifique occidentale	17 %
Méditerranée orientale	7 %
Europe	3 %
Amériques	3 %

7 pays = 85% des TM :

- Chine
- Inde
- Pakistan
- Indonésie
- Bangladesh
- Nigeria
- Afrique du Sud



Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.

La tuberculose maladie (TM) dans le monde en 2016

- **10,4 millions de nouveaux cas en 2016**
 - ✓ 90% d'adultes, 65% d'hommes, 10% de VIH+
- **Nombre de décès en 2016 :**
 - ✓ **1,3 millions** (sujets VIH négatifs)
 - ✓ **374 000** (sujets VIH +)

Incidence de la tuberculose maladie dans les 6 régions de l'OMS en 2016

Région OMS	% de cas incidents
Asie du Sud-est	45 %
Afrique	25 %
Pacifique occidentale	17 %
Méditerranée orientale	7 %
Europe	3 %
Amériques	3 %



Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.

Fraction de TB attribuable au tabagisme actif

	Auteur	Pays	%
TM	Lin ¹	Taiwan	17 %
	Leung ²	Hong-Kong	32,4 %
TBP	Ramin ³	Ethiopie	25 %
	Alcaide ⁴	Espagne	48 %

1 - Lin HH, et al. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 475-80.

2 - Leung CC, et al. Eur Respir J 2007; 29: 745-50.

3 - Ramin B, et al. Int J Tuberc Lung Dis 2008; 12: 695-7.

4 - Alcaide J, et al. Lung Dis 1996 ; 77 : 112-6.



Michel Underner - Poitiers

Rappel

Traitement antituberculeux standard

Traitement standard : 6 mois	
Phase 1 : quadrithérapie Durée = 2 mois	Phase 2 : bithérapie Durée = 4 mois
R + H + Z + E	R + H

R = Rifampicine (Rifadine*)

H = Isoniazide (Rimifon*)

Z = Pyrazinamide (Pirilène*)

E = Ethambutol (Dexambutol* ou Myambutol*)

Michel Underner - Poitiers



Exposition à la fumée de tabac et risque de tuberculose (1)

Au niveau de la muqueuse bronchique, on note :



- Une métaplasie de la muqueuse
- Une hypersécrétion des cellules à mucus
- Une hyperplasie glandulaire bronchique
- **Et une altération de la clairance muco-ciliaire**, avec persistance des bactéries par augmentation de l'adhésion à la muqueuse bronchique

Trosini-Désert V, Germaud P, Dautzenberg B. Rev Mal Respir 2004; 21: 539-47.

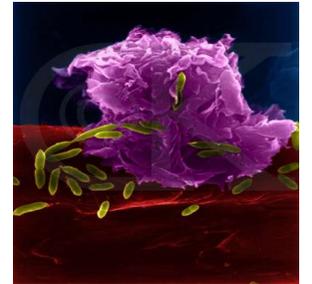
Michel Underner - Poitiers



Exposition à la fumée de tabac et risque de tuberculose (2)

On observe des modifications des macrophages alvéolaires, avec :

- Augmentation de leur nombre (liquide de LBA)
- **Diminution du chimiotactisme et des capacités phagocytaires**
- Accumulation de fer * à l'origine d'une altération des capacités de défense vis-à-vis de *M. tuberculosis*



Trosini-Désert V, Germaud P, Dautzenberg B. Rev Mal Respir 2004; 21: 539-47.
Arcavi L, Benowitz NL. Arch Int Med 2004; 164: 2206-16.
Aryanpur M, et al. Iran J Allergy Asthma Immunol 2016; 15: 174-82.
* Boelaert JR, et al. J infect Dis 2007; 195: 1745-53.

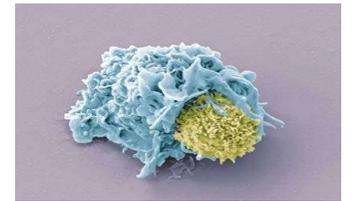
Michel Underner - Poitiers



Exposition à la fumée de tabac et risque de tuberculose (3)

Enfin, des modifications des lymphocytes pulmonaires sont notées

- Augmentation du nombre des lymphocytes CD8
- Immunodépression des lymphocytes pulmonaires
- Diminution de l'activité cytotoxique des cellules NK (*natural killer*)



De même, on retrouve des altérations de l'activité des cellules dendritiques,
qui jouent un rôle dans l'initiation de la réponse immunitaire cellulaire

Trosini-Désert V, Germaud P, Dautzenberg B. Rev Mal Respir 2004; 21: 539-47.
Arcavi L, Benowitz NL. Arch Int Med 2004; 164: 2206-16.



Michel Underner - Poitiers